

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России
Кафедра фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии

Лекция 15.
Особенности промышленного
изготовления мягких
лекарственных форм
Часть 1

03.06.2020

Разработчик: ст. преподаватель Цибизова А.А.

Мази - это мягкие лекарственные средства для местного применения, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения имеет неньютоновский тип течения и высокие значения реологических параметров.

Мягкие лекарственные средства характеризуются специфическими реологическими свойствами при установленной температуре хранения. Они предназначены для нанесения на кожу, раны и определенные слизистые оболочки для местного терапевтического действия либо для проникновения лекарственных веществ через кожу или слизистые оболочки, либо для смягчающего или защитного действия.

По функциональному назначению вспомогательные вещества, входящие в состав мягких лекарственных средств, можно разделить на:

- мягкие основы-носители (вазелин, ланолин и др.);
- вещества, повышающие температуру плавления и вязкость основ (парафин, спермацет, гидрогенизированные растительные масла, воски, полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и др.);
- гидрофобные растворители (минеральные и растительные масла, изопрропилпальмитат, изопрропилмиристат, полиалкилсилоксаны, бензилбензоат и др.);
- воду и гидрофильные растворители (спирты этиловый и изопрропиловый, полиэтиленгликоли 200-600, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, димексид и др.);
- эмульгаторы типа м/в (натрия лаурилсульфат, эмульгаторы №1, твины, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, цетилпиридиния хлорид, соли высших жирных кислот, оксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтиленгликолевые эфиры стеариновой кислоты и др.);
- эмульгаторы типа в/м (высшие жирные спирты, холестерин, спирты шерстного воска, спены, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат и др.);

По функциональному назначению вспомогательные вещества, входящие в состав мягких лекарственных средств, можно разделить на:

- гелеобразователи (карбомеры, альгиновая кислота и ее соли, производные целлюлозы, полиэтилен, полоксамеры или проксанола, полиэтиленгликоли 1500-8000, бентонит, каолин, коллоидная двуокись кремния, гуммиарабик, трагакант, желатин и др.);
- антимикробные консерванты (бензалкония хлорид, мирамистин, цетримид, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, бензойная и сорбиновая кислоты и их соли, парабены, спирт бензиловый, крезол, хлоркрезол, имидомочевина, феноксиэтанол, пропиленгликоль, спирт этиловый и др.);
- антиоксиданты (α -токоферол, аскорбиновая кислота и ее производные, бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол, этилендиаминтетрауксусная кислота и ее соли, лимонная кислота, пропилгаллат, натрия метабисульфит и др.);
- солюбилизаторы (β -циклодекстрин, гидрофильные поверхностно-активные вещества (ПАВ) и др.);
- отдушки и дезодорирующие вещества (ментол, эфирные масла, фенилэтиловый спирт и др.);
- регуляторы рН (лимонная кислота, фосфорнокислые соли натрия и др.).

В заводском производстве мази составляют около 10%. Они широко используются в терапии ряда

- ❖ дерматологических заболеваний,
- ❖ в офтальмологии,
- ❖ отоларингологии,
- ❖ хирургии,
- ❖ акушерстве,
- ❖ гинекологии,
- ❖ проктологии и других областях клинической медицины.

По типу дисперсных систем различают:

- ❖ мази гомогенные (сплавы, растворы)
- ❖ гетерогенные (суспензионные, эмульсионные, комбинированные),

В зависимости от консистенционных свойств:

- ❖ мази,
- ❖ пасты,
- ❖ кремы,
- ❖ гели
- ❖ линименты.

***В зависимости от назначения
мази подразделяются на:***

- дерматологические,
- уретральные,
- мази для носа,
- глазные,
- ректальные
- вагинальные.

Мази должны обладать:

- ✓ определенными структурно-механическими (реологическими) характеристиками,
- ✓ эластичностью,
- ✓ пластичностью,
- ✓ вязкостью,
- ✓ периодами релаксации.

Фармакологический эффект мазей в значительной степени зависит от их структурно-механических свойств.

Требование к мазевым основам

- обладать мажущей способностью, т.е. иметь необходимые структурно-механические свойства;
- хорошо воспринимать лекарственные вещества, т.е. обладать абсорбирующей способностью;
- не изменяться под действием условий внешней среды и не реагировать с вводимыми в нее лекарственными веществами, т.е. обладать химической стойкостью;
- быть индифферентной в фармакологическом отношении, не должна оказывать раздражающего и сенсibiliзирующего действия, способствовать сохранению первоначального значения рН кожи (3-4) или слизистой оболочки;
- не подвергаться микробной контаминации, т.е. обсеменению микроорганизмами;
- свойства основы должны соответствовать цели назначения мази

Классификация мазевых основ

Мягкие лекарственные средства и основы могут быть классифицированы по следующим признакам:

- по сродству к воде:
 - на гидрофильные и гидрофобные (липофильные);
- по способности абсорбировать воду и механизму абсорбции;
- по типу дисперсных систем: на однофазные (растворы, сплавы), двухфазные (эмульсии типа масло/вода (м/в) и в/м, суспензии, коллоидные дисперсии высших жирных спиртов или кислот, стабилизированные гидрофильными ПАВ) и многофазные системы (множественные эмульсии м/в/м и в/м/в, а также комбинированные системы);
- по реологическим свойствам при установленной температуре хранения и условиях применения;
- по концентрации и дисперсному состоянию вспомогательных и/или лекарственных веществ.

Гидрофобные мази приготовлены, как правило, на углеводородных основах (вазелин, вазелиновое масло, парафин) и могут содержать другие липофильные вспомогательные вещества (растительные масла, жиры животного происхождения, воски, синтетические глицериды и жидкие полиалкилсилоксаны).

В их состав могут быть введены только незначительные количества воды или водных растворов

Абсорбируемые мази являются гидрофобными, но при втирании в кожу могут абсорбировать (эмульгировать) экссудат. Основы для них могут быть разделены на две группы:

- гидрофобные основы, состоящие из углеводородов и эмульгаторов типа в/м (вазелин и ланолин или спирты шерстного воска), в состав которых могут быть введены значительные
- гидрофобные основы, которые являются эмульсиями типа в/м или м/в/м (вазелин и водный ланолин); в их состав путем эмульгирования дополнительно может быть введена

гиперосмолярными, вследствие чего, при применении могут абсорбировать значительное количество экссудата. Основы для них могут быть разделены на две группы:

- *водорастворимые основы, которые, как правило, содержат гидрофильные неводные растворители (полиэтиленгликоль 400, пропиленгликоль и др.) и достаточно большие концентрации*
- *водосмываемые основы, которые кроме водорастворимых полимеров и гидрофильных неводных растворителей содержат липофильные вещества (высшие жирные спирты,*

Кремы - это мягкие лекарственные средства для местного применения, представляющие собой двух- или многофазные дисперсные системы, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения, как правило, имеет ньютоновский тип течения и низкие значения реологических параметров.

Гели - это мягкие лекарственные средства для местного применения, представляющие собой одно-, двух- или многофазные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой, реологические свойства которых обусловлены присутствием гелеобразователей в сравнительно небольших концентрациях.

Пасты - это мягкие лекарственные средства для местного применения, которые представляют собой суспензии, содержащие значительное количество (обычно более 20 % масс.) твердой дисперсной фазы, равномерно распределенной в основе. В качестве основы для паст могут быть использованы основы для мазей, кремов и гелей.

Линименты - это мягкие лекарственные средства для местного применения, плавящиеся при температуре тела. К линиментам могут быть отнесены мази, кремы, гели и пасты, характеризующиеся этим признаком.

Технология производства мазей на фармацевтических предприятиях

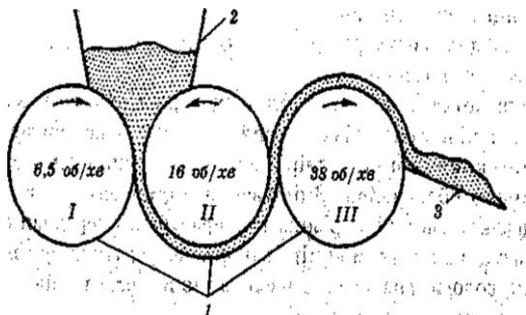
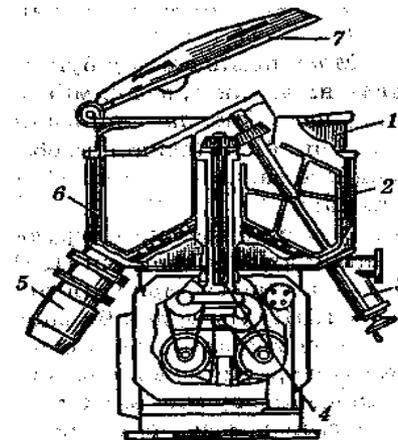
- санитарная обработка производства;
- подготовка сырья и материалов (лекарственных веществ, основы тары, упаковки и др.);
- введение лекарственных веществ в основу;
- гомогенизация мазей;
- стандартизация готового продукта;
- фасовка, маркировка и упаковка готовой продукции.

Подготовка основы включает в себя операции растворения или сплавления ее компонентов с последующим удалением механических примесей методом фильтрования.

В стадию «Подготовка, лекарственных веществ» включается измельчение, просеивание, если лекарственные вещества входят в мазь по типу суспензии; растворение в воде или компоненте мазовой основы, если это мазь-эмульсия или мазь-раствор

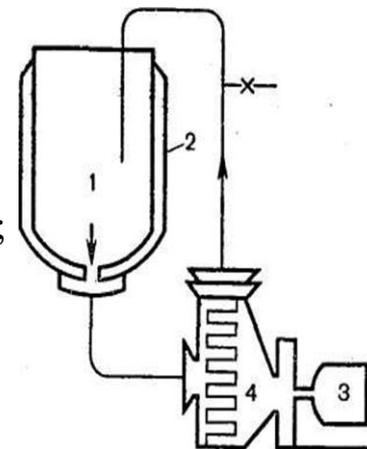
Универсальный смеситель «Юнитрон»

Стадия «Введение лекарственных веществ в основу» может включать добавление твердых веществ к основе (мазь-суспензия) или растворение веществ в основе (мазь-раствор).



Мази при их производстве подвергаются гомогенизации, для чего используют мазетерки различных типов (дисковая, валковая, жерновая).

1. Мазевый котел;
2. Паровая сорочка;
3. Двигатель;
4. РПА.



Стандартизация мазей

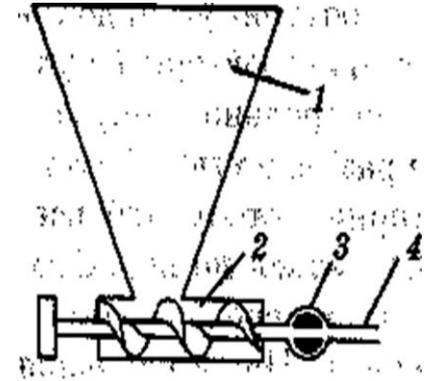
Мази стандартизируют по качественному и количественному содержанию лекарственных веществ (определение подлинности).

Это определение проводится визуально по внешнему виду и органолептическим признакам, а также проведением качественных реакций на лекарственные вещества, входящие в ее состав.

Отклонения в массе мазей, расфасованных в баночки или тубы, проверяют путем взвешивания 10 доз.

Фасовка и упаковка мазей

Мази фасуют с помощью шнековых и поршневых дозирующих машин



Наиболее удобной и современной упаковкой для мазей являются тубы, изготовленные из металла или полимерных материалов. Туба является наиболее гигиеничной и удобной упаковкой – на нее можно наносить деления, допускающие дозирование мази, к ней могут прилагаться насадки (апликаторы) из пластмассы, позволяющие ВВОДИТЬ МАЗЬ в полости

Для наполнения туб используют тубонаполнительные машины линейного и карусельного типа



Пластыри

Официальная лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью прилипать к коже.

Общая статья на пластыри введена почти во все фармакопеи мира.

Пластыри характеризуются однородностью, они легко прилипают к коже легко снимаются с неё, не оставляя следа.

по физико-химической структуре

- гомогенные (растворы и сплавы)
- гетерогенные (суспензии, эмульсии и комбинированные системы)

по агрегатному состоянию:

- твердые
- жидкие

по медицинскому назначению

- эпидермические
- эндерматические
- диадермические

по составу:

- обыкновенные (смоляно-восковые, свинцовые)
- каучуковые

По медицинскому
назначению

- эпидермические
- эндерматические
- диадермические

По составу:

- обыкновенные (смоляно-восковые, свинцовые)
- каучуковые

Пластыри свинцовые (простой свинцовый пластырь)

1. Сплавление подсолнечного масла и свиного жира.
2. Приготовления свинцового глета
3. Смешивание компонентов и варка при температуре 100-110°C в течении 2-3 ч.
4. Промывание от глицерина.
5. Высушивание
6. Стандартизация.
7. Упаковка

Каучуковые пластыри (лейкопластырь)

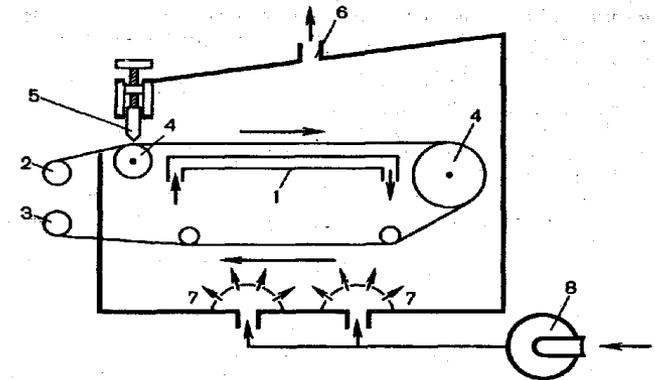
Состав:

каучук натуральный – 25,7 ч;
канифоль – 20,35 ч;
цинка оксида -32 ч;
ланолина безводного 6,9 ч;
парафина жидкого -11,3 ч;
неозона Д -0,75 ч.

Технологическая схема производства:

1. приготовления каучукового клея
2. приготовления пасты антистарителей
3. приготовления цинковой основы
4. смешивание всех компонентов

Приготовленная масса наносится на шифон с помощью клеепромазывальной машины

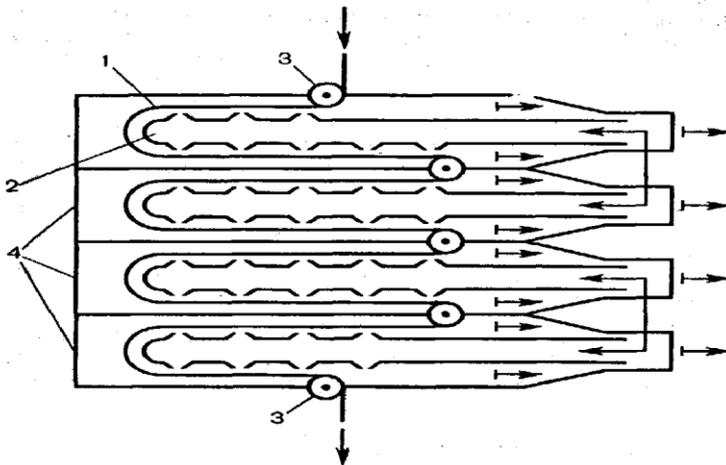


Каучуковые пластыри (перцовый пластыри)

Технологическая схема производства:

1. приготовления каучукового клея.
2. приготовления пасты перцовой
3. приготовления мучной основы
4. нанесения на тканевую ленту

Используют установку УСПЛ-1



Движущаяся лента с пластырной массой 1 с помощью опорных роликов 3 проходит сушильные блоки 4 и обогревается нагретым воздухом через газораспределительные кассеты 2. Паро-воздушная смесь поступает в адсорбер для регенерации бензина

Стандартизация

Проводится в соответствии с требованиями частных статей

**Органолептические
показатели (цвет,
запах)**

**Процентное
содержание влаги**

Однородность



**структурно-
механические
свойства**

**отсутствие или следы
неомыленных жиров**

**концентрация
лекарственных
веществ**



**толщина слоя
намазанной
пластырной
массы**

прилипаемость

**кислотное
число, отрывная
клейкость**

Технология пластырей

Пластырь свинцовый простой

- Обязательным компонентом его состава является свинцовое мыло, являющееся хорошей основой для пластырных масс.
- Оно не обладает маркостью, легко сплавляется с другими компонентами основы, легко смешивается с лекарственными веществами, относительно стабильно.

Свинцовое мыло - смесь свинцовых солей высших жирных кислот: стеариновой, пальмитиновой, олеиновой, получаемое в результате омыления растительного масла и свинцового очищенного жира окисью свинца в присутствии воды при температуре кипения пластырной массы.

Приготовление осуществляется в котлах с паровой рубашкой, снабженных мешалками. Котлы должны быть эмалированными или из нержавеющей стали.

В нагретый котёл загружают свиной жир и подсолнечное масло, к которым добавляют по частям измельченную и просеянную окись свинца, суспендированную в свежеперегнанной воде.

Полученную смесь при $t^{\circ} = 100 - 110^{\circ}\text{C}$ непрерывно перемешивают мешалками и периодически добавляют горячую воду.

Правильно приготавливаемая масса должна равномерно кипеть.

По мере омыления цвет массы изменяется от ярко-желтого до серовато-белого. Это один из признаков готовности массы.

Приготовление пластыря считается законченным, когда небольшая проба, вылитая в холодную воду, даёт пластичную, не маркую и не прилипающую к пальцам массу (эмпирическая проба готовности массы).

Готовую массу освобождают от глицерина (одного из компонентентов реакции омыления) многократным промыванием водой до отрицательной пробы на глицерин.

Для интенсификации удаления глицерина горячую пластырную массу выливают через сито в тёплую воду.

Отмытый от глицерина пластырь нагревают в котле при $t^{\circ} = 105-110^{\circ}\text{C}$ до полного удаления воды. Обезвоженная масса тянется в длинные прозрачные нити.

Готовую массу стандартизируют и превращают в палочки - при $t^{\circ} = 60 - 65^{\circ}\text{C}$ разливают в специальные формы, а после охлаждения упаковывают.

Этот пластырь самостоятельно не используется.

Пластырь свинцовый сложный

В состав входят простой свинцовый пластырь, канифоль и скипидар. В котле паровой рубашкой сплавляют свинцовый пластырь простой и канифоль. после охлаждения сплава добавляют скипидар.

Из готовой массы серовато-коричневого цвета получают палочки.

Применяют пластырь как лёгкое раздражающее средство при фурункулах, гнойно-воспалительных заболеваниях кожи.

Пластыри смоляно-восковые

В их состав входят смолы (в частности, канифоль), придающие пластырям требуемую липкость; углеводороды (парафин, вазелин, петролатум), воск, озокерит, придающие пластырной массе твёрдость и предохраняющие её от кристаллизации.

Лекарственные вещества, входящие в состав массы, должны быть безводными, т.к. наличие влаги приводит к получению маркой и плохо хранящейся массы

Представителем этой группы является мозольный пластырь.

В его состав входят кислота салициловая, канифоль, петролатум, парафин.

Три последних компонента сплавляют в котлах с паровой рубашкой и после охлаждения при перемешивании добавляют измельченную кислоту салициловую.

Затем массу разливают в формы.

Готовая масса должна быть желтого или тёмно-желтого цвета, однородная, мягкой консистенции.

Применяется для выведения сухих мозолей.

Пластыри каучуковые

Готовят на основе невулканизированного каучука.

Они представляют собой смесь невулканизированного каучука со смолами, бальзамами, жироподобными веществами, антистарителями и др.

Исходные вещества должны быть безводными, иначе масса будет липкой, маркой, а затем ломкой и сухой.

Остаточная влажность не должна превышать 0,5%.

Представителем каучуковых пластырей является лейкопластырь.

В состав лейкопластыря входят канифоль, воск желтый, цинка оксид, ланолин безводный, каучук, бензин, масло вазелиновое, антистаритель.

Для приготовления пластырной массы разрезанный на куски каучук и канифоль растворяют в авиационном бензине в разных котлах.

Отдельно готовят пасту антиоксиданта (антистарителя).

Для этого его смешивают с частью сплава ланолина безводного и вазелинового масла. Цинка оксид смешивают в смесителе с другой частью обезвоженной смеси ланолина и вазелинового масла и гомогенизируют.

Затем получают лейкомассу в смесителе: загружают раствор каучука в бензине, добавляют пасту с антистарителем, цинковую основу и перемешивают до образования однородной массы, постепенно добавляя раствор канифоли.

Полученную лейкомассу наносят на ткань, для чего используют аппараты разной конструкции.

На установке УСПЛ - 1 производят однократное нанесение лейкомассы на тканевую ленту с последующей сушкой.

В технологическом цикле сушилки имеется три зоны.

В первых двух зонах (наружной и средней) используется нагретый воздух ($t = 35-40^{\circ}\text{C}$ и $65-75^{\circ}\text{C}$ соответственно) с определенной скоростью движения.

В третьей (внутренней зоне) пластырь охлаждается и наматывается на валик. Ленты с валика перематывают на картонные шпули в рулоны длиной 1 м и 5,2 м.

Затем рулоны разрезают на катушки разных размеров.

В готовом пластыре определяют: равномерность намазанного слоя (на 1 м² должно быть не менее 120,0 лейкомаcсы), отрывную клейкость (не менее 100 г/см²), кислотное число (32-37), количество цинка оксида (29 – 34%).

Катушки укладывают в картонные коробки или пластмассовые футляры. Выпускают также лейкопластырь в виде полос на штапельном полотне, которые покрывают защитным слоем целлофана. Их укладывают по до десять штук в пакет.

Хранят при $t^{\circ} = 10 - 20^{\circ} \text{C}$.

По внешнему виду лейкопластырь представляет собой однородную липкую белого или кремового цвета массу со слабым смолистым запахом, нанесённую тонким слоем на ткань (шифон, штапель белого или телесного цвета), которая может быть перфорирована.

Применяют как эпидерматический пластырь.

Пластырь перцовый

В лейкомассу для перцового пластыря вводят экстракт стручкового перца густой, экстракт красавки густой, настойку арники.

Он представляет собой однородную липкую массу желто-бурого цвета, своеобразного запаха, нанесённую на бумагу или ткань и покрытую защитным слоем целлофана.

Применяют как обезболивающее средство при подагре, артрите, радикулите, при катаре верхних дыхательных путей и других простудных заболеваниях.

Лейкопластырь бактерицидный

Состоит из марлевой прокладки, пропитанной раствором антисептика (фурацилина, синтомицина, бриллиантового зелёного в 40% этаноле) и закреплённой на лейкопластырной ленте.

Сверху пластырь и марля покрыты слоем целлофана.

Применяется как антисептическое средство при микротрещинах, порезах, ссадинах.

Лейкопластырь мозольный „Салипод“

содержит лекарственные вещества (серу, кислоту салициловую) в лейкомассе.

Массу наносят на ткань.

Представляет собой массу светло-коричневого цвета со своеобразным запахом.

Применяют для выведения сухих мозолей.

Кожные клеи или жидкие пластыри

Эта разновидность пластырей — жидкости, которые оставляют на коже после испарения растворителей прочную гибкую липкую плёнку.

Пленка образуется при использовании растворов нитроцеллюлозы или природных и синтетических смол в органических растворителях (эфир, этанол, диметилформамид, хлороформ и др.), к которым для придания необходимой эластичности добавлены пластификаторы, в т. ч. растительные масла.

Применяют жидкие пластыри как перевязочный материал и для лечения небольших кожных повреждений.

В последние годы в медицинской практике появились жидкие пластыри в форме аэрозолей.

В аэрозольном баллоне в смеси с пропеллентом находится раствор или суспензия плёнкообразователя, пластификатора и лекарственных веществ.

Эти пластыри используют при первичной обработке небольших повреждений кожи, в гинекологии, хирургии.

Коллодий — 4% раствор нитроцеллюлозы в этанольно-эфирном растворителе во флаконах.

Применяется для закрепления на коже хирургических повязок и покрытия небольших ран и ссадин.

Клеол - 45% раствор канифоли в этанольно-эфирном растворителе с добавлением 1% пластификатора(подсолнечного/подсолнечного масла) во флаконах. Применяется как хирургический клей для фиксации повязок на коже.

Клей БФ—6- 20% спиртовой раствор синтетической формальдегидной смолы с добавлением пластификатора поливинилбутирола во флаконах и тубах. Применяется для обработки небольших травм кожи

Жидкость мозольная - 10% раствор кислоты салициловой в смеси этанола и коллодия с добавлением бриллиантового зелёного. Применяется для удаления сухих мозолей.

Жидкость Новикова - 5% раствор танина в смеси этанола и коллодия с добавлением бриллиантового зелёного и масла касторового в качестве пластификатора. Применяется для обработки ссадин и трещин.

Фурупласт - раствор фурацилина в смеси ацетона и хлороформа с добавлением в качестве пластификатора перхлорвинилового смолы и диметилфталата во флаконах. Применяется для обработки мелких травм кожи.